1796 Nr. 13

Lane Medical Library

Über Hydrobilirubin

und seine

Beziehungen zum Ikterus.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 11. Mai 1889

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Dietrich Gerhardt

aus Jena.

OPPONENTEN:

Hr. Cand. med. Koblanck.
- Dr. med. Schwieder.
- Dr. med. Drenkhahn.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/uberhydrobilirub0000diet

Scherer und Thudichum hatten beide vergeblich versucht, das normale Harnpigment darzustellen. Jaffe gelang es, aus Fieberharn, dann auch aus normalem Harn, einen Körper zu gewinnen, „der einen bald grösseren, bald geringeren Einfluss auf die Farbe hat". Er ist charakterisiert durch einen Absorptionsstreifen, der in saurer Lösung zwischen den Linien b und F liegt, in alkalischer etwas mehr gegen b rückt und etwas schmäler wird; charakteristisch ist ferner die grüne Fluorescenz seines Zinksalzes in ammoniakalischer Lösung. Da Jaffe denselben Farbstoff in der menschlichen Galle gefunden hatte, hielt er seine Abstammung vom Gallenfarbstoff für wahrscheinlich und nannte ihn deshalb Urobilin. Jaffe machte auch schon die Beobachtung, dass gewisse blasse Harne, die anfangs den Streifen nicht zeigen, beim Stehen an der Luft dunkler werden und nun deutlich das Absorptionsband erkennen lassen; er schloss daraus, dass im Harn ausser dem Urobilin noch ein Chromogen desselben vorkomme, das durch Sauerstoffaufnahme in den Farbstoff selbst übergehe.

Maly erhielt einen mit dem Urobilin übereinstimmenden Körper durch energische Reduktion von Bilirubin mit Natriumamalgam. Seine weiteren Untersuchungen ergaben, dass hierbei Aufnahme von Wasser und Wasserstoff stattfindet, weshalb er die Bezeichnung Hydrobilirubin vorschlug. Als Hauptcharaktere dieses Körpers führt Maly an: 1. die rote Farbe der sauren, die gelbe der alkalischen Lösungen; 2. den Absorptionsstreifen in saurer und alkalischer Lösung; 3. die Fluorescenz des Zinksalzes in ammoniakalischer Lösung; 4. die Fällbarkeit durch Metallsalze, wobei der Körper in braunen Flocken niedergeschlagen wird; 5. die optischen Erscheinungen der ammoniakalischen Lösung des Silbersalzes, die im durchfallenden Licht klar, dunkelgelb, im auffallenden trübe, schmutzig graugrün erscheint.

In all' diesen Eigenschaften fand Maly völlige Übereinstimmung seines Hydrobilirubins mit Jaffes Urobilin, ebenso mit dem von Vanlair und Masius[1]) aus den

[1]) Centralbl. f. d. med. Wissenschaften 1871.

Fäces extrahierten und von ihnen Stercobilin genannten Farbstoff. Was diesen letzteren betrifft, so hatten die beiden Autoren zwar gewisse Unterschiede vom Urobilin angeführt, doch waren ihre Lösungen sicher nicht rein gewesen, sagen sie ja selbst, dass sie damit öfter die Gmelinsche Reaktion erhalten haben. Maly erklärte das Auftreten des Farbstoffes im Harn auf einfache Weise. Er nimmt an, dass der Gallenfarbstoff im Darm durch den hier stets vorhandenen Wasserstoff zu Hydrobilirubin reduziert, als solches in den unteren Darmpartieen resorbiert und im Harn ausgeschieden werde. Dies hielt er für um so wahrscheinlicher, als er das Hydrobilirubrin auch im Blut, also auf dem Wege zwischen Darm und Nieren, gefunden zu haben glaubte. Dazu wies er experimentell die leichte Diffusionsfähigkeit der Substanz nach.

Disqué[2]) wiederholte in Hoppe-Seylers Laboratorium die Malysche Darstellungsweise und fand, dass durch weitere Einwirkung von Natriumamalgam auf Hydrobilirubin die farblose Modifikation entsteht, die sich beim Stehen an der Luft sehr leicht wieder in den Farbstoff umbildet und zwar, wie er genau nachweist, lediglich durch Aufnahme von Sauerstoff, die durch Säureeinwirkung sehr erleichtert wird. Weniger wichtig ist wohl, dass er ausserdem ein Zwischenprodukt bei der Reduktion von Bilirubin zu Hydrobilirubin annimmt.

Schwierigkeiten machte immer die Darstellung des Farbstoffes aus Harn. Jaffe giebt ein ziemlich kompliziertes Verfahren an: er benutzt die Unlöslichkeit des Zinksalzes in Wasser, macht deshalb den Urin mit Ammoniak alkalisch, setzt Chlorzink zu, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildet, wäscht den Niederschlag mit Wasser bis zum Verschwinden der Chloride aus dem Filtrat, kocht zur Entfernung von Verunreinigungen mit Alkohol, löst den getrockneten Rückstand in Ammoniak und fällt mit neutralem Bleiacetat; der Niederschlag wird mit schwefel- oder oxalsäurehaltigem Alkohol zerlegt, das alkoholische Extrakt mit Wasser und Chloroform geschüttelt. Der Farbstoff wird dabei fast vollständig vom Chloroform aufgenommen und lässt sich durch Verdampfen desselben als braune, harzartige Masse gewinnen.

---

[2]) Zeitschr. f. phys. Chemie II.

Eine andere Art der Darstellung, die von Jaffe schon zum Teil ausgebildet war, wurde von Esoff[3]) benutzt. Er fällt den Harn mit neutralem, dann mit basischem Bleiacetat, behandelt den Niederschlag mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, schüttelt mit Wasser und Chloroform; dem Chloroform wird der Farbstoff durch Schütteln mit einer grossen Menge angesäuerten Wassers entzogen; da aber ein beträchtlicher Teil im Chloroform zurückbleibt, muss dieses eingeengt und abermals mit Wasser geschüttelt werden, bis es den grössten Teil des Hydrobilirubins abgegeben hat. Die wässerige Lösung wird dann wieder mit Bleiessig gefällt und aufs neue mit Alkohol, Wasser und Chloroform behandelt, so dass schliesslich wieder durch Abdestillieren des Chloroforms der Rest des Hydrobilirubins erhalten werden kann. Esoff selbst bezweifelt indessen die Reinheit des letzten Chloroformauszugs.

Die dritte Methode stammt von Méhu[4]). Er sättigt den frischen Harn nach Zusatz einer geringen Menge Schwefelsäure mit Ammoniumsulfat, filtriert nach dem Ausfallen des Farbstoffes ab, wäscht mit konzentrierter Lösung von Ammoniumsulfat aus und löst den Niederschlag in Alkohol. Seine Darstellung hat entschieden den Vorzug der Einfachheit; auch ermöglicht sie, wie später gezeigt wird, den Farbstoff völlig zu gewinnen; sie leidet aber daran, dass Verunreinigungen nicht auszuschliessen sind, indem auch Gallenfarbstoff und andere nicht näher bekannte braune Produkte aus dem Harn dadurch ausgefällt werden.

Über das Vorkommen des Hydrobilirubins im Harn sagt Jaffe, es finde sich konstant im normalen Harn, allerdings oft nur als Chromogen; stark vermehrt komme es vor unter pathologischen Bedingungen, vorzüglich bei allen fieberhaften und denjenigen Zuständen, bei welchen ein spärlicher konzentrierter und dunkel gefärbter Harn entleert werde. Disqué vermisst das Urobilin im normalen Harn in der Regel auch nach dem Stehen an der Luft, ist aber selbst nicht sicher, ob nicht die starke Verdünnung Schuld daran sei; er fand ferner, dass in pathologischen urobilinreichen Harnen die Intensität des

---

[3]) Archiv für Physiologie 1875. Bd. XII.
[4]) Journal de pharm. et de chimie 1878.

Absorptionsstreifens noch zunimmt, dass also auch hier das Chromogen vorhanden ist.

Bestimmter giebt Esoff an, unter 39 frischen Harnen blos viermal den Streifen gefunden zu haben, auch nach Säurezusatz und Lufteinwirkung blieb er einigemale aus, regelmässig aber fand er sich im sauren Alkoholextrakt des Bleiniederschlages.

Dass das Hydrobilirubin oder sein Chromogen in jedem Harn vorkommt, scheint hiernach sicher. Es galt, noch genauer die Umstände festzustellen, unter denen eine Vermehrung desselben stattfindet. Nach Jaffe ist dies besonders im Fieberharn und im konzentrierten Harn der Fall. Genauere Angaben giebt Disqué, der starken Urobilingehalt des Harns fand bei Herzfehlern, ausgebreiteten Lungenverdichtungen, bei fieberhaften Krankheiten, die mit starken Schweissen einhergehen, so bei Tuberkulose, akutem Gelenkrheumatismus. Dagegen will er auch oft bei Fieber den Streifen vermisst, ihn häufig bei fieberfreien Krankheiten gefunden haben.

Neue Bedeutung erhielt das Hydrobilirubin, als man fand, dass es auch bei Ikterus oft in grosser Menge im Harn auftrete, bald mit, bald ohne gleichzeitigen Bilirubingehalt.

Dass bei gewissen Fällen von Gelbsucht im Harn keine Gmelinsche Reaktion zu erhalten ist, dass an ihrer Stelle nur ein roter oder braunroter Ring auftritt, war schon früher beobachtet. Frerichs[5]) nimmt für diese Fälle an, dass es sich um ein Oxydationsprodukt des Bilirubins handle.

Sehr genau schildert Fudakowski[6]) das Verhalten eines solchen Harns bei einem Fall von fieberhaft verlaufendem Icterus catarrhalis. Da er hier auch Gallensäuren nachgewiesen haben will, mithin eine Resorption von Gallenbestandteilen feststand, hält auch er den gefundenen Farbstoff, den er übrigens als identisch mit Jaffes Urobilin ansieht, für Abkömmling und zwar höchst wahrscheinlich Oxydationsprodukt des Gallenfarbstoffes. Er fand denselben Körper im Harn bei Pneumonie, Tuberkulose mit Hydrops, Lebercirrhose mit Ascites, und will in allen diesen Fällen daneben Gallensäuren nachgewiesen haben.

[5]) Klinik der Leberkrankheiten.
[6]) Centralbl. f. d. med. Wissenschaften 1869.

Das Vorkommen von Urobilin bei Ikterus wurde besonders in Frankreich eingehender studiert. Gubler bezeichnet das Auftreten eines rotbraunen statt des grünen, blauen und roten Ringes bei der Unterschichtung des Harns mit Salpetersäure als Hämaphäinreaktion. Nachdem mehrere seiner Schüler über diese Frage gearbeitet hatten, trug Dreyfuss-Brissac[7]) die ganze Lehre vom Hämaphäinismus im Zusammenhang vor. Vom gesunden Organismus soll freigewordener Blutfarbstoff durch die Leber zersetzt und als Gallenfarbstoff ausgeschieden werden. Wird die Leber unfähig, allen zerfallenen Blutfarbstoff zu verarbeiten, dann häuft sich dieser im Blutserum an und erleidet hier gewisse, uns nicht näher bekannte Veränderungen; das Resultat derselben ist das Hämaphäin, ein Körper, der mehr durch die pathologischen Vorgänge, als durch seine chemische Konstitution charakterisiert sein soll, dessen beste Definition laute: c'est le pigment de l'insuffisance hépatique. Diese Leberinsufficienz kann eine relative sein bei vermehrtem Untergang roter Blutzellen, so bei Fieber, biliösen Affektionen der Tropen, gewissen Vergiftungen, oder sie ist eine absolute bei Lebercirrhose, Lebertumoren, Stauung, Alkoholismus, auch bei nervösen Störungen, so bei Bleikolik. Bei geringer Anhäufung im Blut wird sämmtliches Hämaphäin durch die Nieren, auch durch die Schweiss- und Darmdrüsen ausgeschieden, bei stärkerer Ansammlung durchtränkt es Haut und Gewebe und verleiht ihnen eine gelbliche Färbung, ähnlich der durch gewöhnlichen Ikterus bedingten. Als Kennzeichen des Hämaphäins wird nur die braunrote Färbung beim Zusatz von Salpetersäure angeführt. Mittels dieser Reaktion will Dreifuss-Brissac seinen Farbstoff im Blutserum (aus Vesicatorblasen) und in serösen Ergüssen nachgewiesen haben.

Mit mehr Sorgfalt hatte Poncet[8]) schon einige Jahre früher den nach Traumen auftretenden Ikterus studiert. Da er hier die Fäces stets normal gefärbt sah und keine Störung der Leber nachweisen konnte, glaubte auch er, dass die Gelbfärbung durch Zerfallsprodukte des Blutrots bedingt sei, und es lag die Annahme nahe, dass

---

[7]) De l'ictère hémaphéique. Diss. Paris 1878.
[8]) De l'ictère hématique traumatique. Paris 1874.

das extravasierte Blut es sei, das den Stoff liefere. Über die Natur dieses Stoffes drückt er sich sehr vorsichtig aus, er bezeichnet ihn lediglich als Zerfallsprodukt des Blutfarbstoffes, das im Urin als Urobilin ausgeschieden werde. Die Gelbfärbung der Haut stellt er einmal als ganz verschieden von der durch Bilirubinikterus bedingten hin, später giebt er zu, dass das Aussehen der Haut von dem bei leichtem biliösen Ikterus nicht unterschieden werden könne, sagt sogar, dass nur die Urinuntersuchung für die Entscheidung massgebend sei.

In Deutschland wurde die Lehre vom Urobilinikterus zuerst von meinem Vater[9]) vertreten. Er schliesst sich an Poncet an und hält für wahrscheinlich, dass auch das Urobilin es sei, das die Gewebe gelb färbt. Der Urobilinikterus findet sich bei einer Reihe von Leberkrankheiten, obenan Cirrhose, bei Herzfehlern, Bleikolik, häufig auch bei akutem Alkoholismus, bei Pneumonie, hämorrhagischem Lungeninfarkt. Die beiden letzten Formen lassen sich leicht nach der Poncetschen Theorie erklären; auch hier handelt es sich ja um Resorption grösserer Mengen extravasierten Blutes. Neben dem reinen Urobilinikterus finden sich auch Mischformen, so schliesst sich an den gewöhnlichen einfachen Ikterus fast regelmässig Urobilinikterus an.

Später wurde die Frage nach dem Urobilinikterus von Kunkel[10]) behandelt. Er bestätigt das häufige Vorkommen des Ikterus bei Resorption grosser Extravasate und weist den Einwand zurück, dass das im Harn auftretende Urobilin nur durch das daneben bestehende Fieber bedingt sei, da Fieber und Urobilinurie nicht gleichzeitig auftreten. Die chemischen Vorgänge seien freilich nicht klar. Sicher sei, dass in Extravasaten Bilirubin entstehe, das aber nicht durch den Harn ausgeschieden werde; man müsse demnach entweder die Annahme machen, dass die Resorption und Fortführung von Gallenfarbstoff, der aus Blutrot in Extravasaten entstanden, mit Umwandlung in Urobilin verbunden sei, oder es werde nur ein Teil des Hämoglobins zu Bilirubin verwandelt und als solches abgelagert, der grössere Teil werde direkt in Urobilin übergeführt und sofort der

[9]) Korrespondenzblätter des allg. ärztl. Vereins in Thüringen 1878, No. 11.

[10]) Virch. Arch. 79.

Säftemenge beigemischt. Mit der ersten Annahme stimme das Auftreten der Urobilinurie beim Schwinden des gewöhnlichen Ikterus; unerklärt bleibe das reichliche Auftreten des Urobilins im Harn vor dem des Bilirubin, worauf Hoppe-Seyler aufmerksam gemacht hatte; hierdurch sei auch die Vermutung abzuweisen, dass das Hydrobilirubin des Harns einfach aus dem Darmkanal resorbiert sei.

In neuerer Zeit sind gegen die Existenz des Urobilinikterus Zweifel erhoben worden. Die Haupteinwände sind folgende: Quincke[11]) untersuchte die Haut über grösseren Extravasaten, in denen sich Bilirubin neben einem eisenhaltigen Pigment gebildet hatte, mit dem Spektroskop, konnte aber keinen Hydrobilirubinstreifen finden. Ebensowenig konnte er auf diese Weise den Farbstoff in der Haut nachweisen bei den als Urobilinikterus beschriebenen Formen, obwohl er die beiden Streifen des Oxyhämoglobin erkannte und obwohl er an mit Hydrobilinrubin getränktem Fliesspapier den Streifen sehen konnte. Ebenso untersuchten Engel und Kiener[12]) die Gewebe solcher Ikterusfälle spektroskopisch, ohne Andeutung eines Absorptionsbandes zu finden.

Quincke giebt ferner an, dass in den serösen Flüssigkeiten das Urobilin fehle; er habe es blos in einem Fall gefunden, wo postmortale Diffusion aus dem Darm anzunehmen sei. Engel und Kiener wollen dagegen bei ihren Fällen sowohl Bilirubin als Urobilin in Ascitesflüssigkeit gefunden haben. Auch v. Jaksch[13]) giebt an, in Exsudaten und Transsudaten sehr häufig Urobilin in nicht unbeträchtlichen Mengen nachgewiesen zu haben.

Quincke bezweifelt die Richtigkeit der Experimente von Poncet, der nach subkutaner Blutinjektion bei Tieren Urobilinikterus beobachtet haben will, da das Vorkommen von Urobilin im Harn von Tieren bis jetzt überhaupt noch nicht erwiesen sei.

Endlich untersuchte Leube[14]) in einem Fall den durch Pilokarpininjektion hervorgerufenen Schweiss und fand in demselben kein Hydrobilirubin, nur gewöhnlichen Gallenfarbstoff.

---

[11]) Virch. Arch. 95.

[12]) Compte rend. soc. biol. 1887, No. 14.

[13]) Klin. Diagnostik innerer Krankh. 2. Aufl. S. 389.

[14]) Verhandlungen der Würzburger phys. medizinischen Gesellschaft 1888.

Sehr verschieden sind die Ansichten über die Herkunft des im Harn auftretenden Hydrobilirubins. Leube nimmt an, dass das im Blut kreisende Bilirubin in den Nieren zu Urobilin reduziert werde. Kunkel, Engel und Kiener und Bunge[15]) vermuten, dass das abgelagerte Bilirubin bei seiner Resorption in den Geweben zu Urobilin verwandelt werde; ihnen schliesst sich Quincke an, nur glaubt er, dass das in den Kreislauf gelangte Bilirubin teils völlig verbrannt, teils als Bilirubin durch die Galle ausgeschieden und nur zum Teil zu Hydrobilirubin reduziert werde, bezweifelt auch, dass diese Reduktion in den Geweben stattfinde. Ausserdem hält er für möglich, dass das Urobilin des Harns überhaupt nicht innerhalb des Körpers entstanden, sondern aus dem Darm resorbiert sei, er kommt also wieder auf die alte Malysche Annahme zurück.

In neuerer Zeit hat man über die Beziehung des Urobilins zum Bilirubin wieder Zweifel bekommen. Le Nobel[16]) und Mac Munn[17]) leugnen die Identität beider Pigmente, nach ihrer Lehre giebt es eine ganze Reihe Urobilin-ähnlicher Körper, im Harn sollen allein vier von ihnen vorkommen; Mac Munn stellt einen derselben sowohl durch Oxydation als durch Reduktion dar, ähnlich wie früher Heynsius und Campbell[18]) und Stokvis[19]) die Identität von Urobilin und Choletelin behaupteten. Ich glaube, dass man, bis die über diese Verhältnisse herrschende Verwirrung durch genauere Untersuchungen einigermassen gesichtet ist, ruhig daran festhalten kann, dass Jaffes und Malys Farbstoff derselbe sei und dass er durch Reduktion des Bilirubin entstehe. Die von le Nobel erhobenen Einwände werden weiter unten besprochen werden.

Ueberblicken wir die Ergebnisse der vorhandenen Arbeiten, so treten uns eine Reihe offener Fragen entgegen. Es fehlt vor allem eine Methode zu einer genauen Bestimmung des Urobilingehalts des Harns. Es bestehen widersprechende Angaben über das Vorkommen des Hydrobilirubins im Körper, Hauptfrage bleibt na-

---

[15]) Lehrb. der phys. u. path. Chemie. S. 334.
[16]) Pflügers Archiv 40.
[17]) Brit. med. journal 1888.
[18]) Pflügers Archiv 4.
[19]) Centrbl. f. d. med. W. 1873.

türlich die nach der Herkunft des Hydrobilirubins im Harn.

Im folgenden soll die Beantwortung einiger dieser Fragen versucht werden.

Zunächst galt es eine brauchbare Methode für die Bestimmung der Menge des Farbstoffs im Harn zu finden, so dass statt der Ausdrücke „sehr viel", „viel", „wenig" womöglich Zahlenwerte angeführt werden können. Dass bei den ausserordentlich geringen Mengen der Substanz, die hier in Betracht kommen, von Gewichtsanalyse ganz abzusehen war, verstand sich von selbst. Man hat schon lange die quantitative Spektralanalyse als die einzige mögliche Methode angesehen. Dass man dieselbe für wässrige Hydrobilirubinlösungen anwenden kann, hat Vierordt in verschiedenen Arbeiten[20]) gezeigt. Für den Urin liess sie sich ohne weiteres nicht brauchen wegen der verschiedenen andern Farbstoffe. So zeigt Vierordt, dass im frischen, Urobilin-freien Urin mindestens zwei Pigmente in wechselndem Verhältnis vorhanden sein müssen, die eine spektralanalytische Messung des Farbstoffgehalts unmöglich machen; natürlich konnte um so weniger ein drittes neben ihnen vorkommendes Pigment auf die angegebene Weise gemessen werden.

Man musste also aus dem Harn eine Urobilinlösung herstellen, die einerseits sämtliches Urobilin enthalten, andrerseits frei sein musste von andern Harnbestandteilen, die einen Einfluss auf das Spektrum haben.

Nach den Methoden von Jaffe und Esoff erhält man wohl reine oder doch fast reine Lösungen, bei beiden finden aber solche Verluste statt, dass sie für quantitative Zwecke völlig unbrauchbar sind.

Bei Méhus Verfahren fallen derartige Fehlerquellen fort; dagegen können die erhaltenen alkoholischen Extrakte nur selten Anspruch auf genügende Reinheit machen. Insbesondere wird Bilirubin durch das Aussalzen mitgefällt und vom sauren Alkohol als Biliverdin aufgenommen, während doch Trennung von Bilirubin

---

[20]) Zeitschr. f. Biologie 9.
Die Anwendung des Spektralapparats etc. Tübingen 1873.
Die quantit. Spektralanalyse und ihre Anwendung auf Physiologie. Tübingen 1876.

und Urobilin ein Haupterfordernis ist. Diese störenden Verunreinigungen mussten also vorher entfernt werden.

Die sonst so bequeme Fällung mit Bleiessig war hier nicht anwendbar, da durch das Blei zugleich der grösste Teil des Hydrobilirubins mit niedergeschlagen wird. Von andern schweren Metallsalzen wurde Silbernitrat in saurer Lösung versucht: es erwies sich gleichfalls als ungenügend, da unser Farbstoff teilweise mit gefällt wird. Auch Kalkwasser ist aus demselben Grund nicht brauchbar.

Dagegen erwies sich die Fällung mit Baryt als vollständig geeignet, und zwar wurde die von Liebig angegebene Mischung — 1 Teil Chlorbarium zu 2 Teilen Bariumhydrat, beides in konzentrierter Lösung — verwendet. Durch Auswaschen mit heissem Wasser lassen sich dem Niederschlag die letzten Spuren des Farbstoffs entziehen, ohne dass Bilirubin in Lösung geht. Wegen der — allerdings geringen — Fällbarkeit des Hydrobilirubin durch Säuren musste darauf geachtet werden, dass, solange es sich um wässrige Lösungen handelt, stets bei alkalischer Reaktion gearbeitet wird. Der überschüssige Baryt wird am besten durch konzentrierte Lösung von schwefelsaurem Natrium gefällt; der entstehende Niederschlag ist fast rein weiss und giebt beim Auswaschen mit schwach alkalischem Wasser die letzten Reste des Hydrobilirubins ab. Das Filtrat wird nun nach der von Méhu angegebenen Weise mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ammoniumsulfat gesättigt; man muss zu dem Zweck etwa so viel Salz hinzufügen, dass sein Volumen $^1/_3$ bis $^1/_2$ des Volumens der Flüssigkeit beträgt. Méhu giebt an, in kurzer Zeit auf diese Weise sämtlichen Farbstoff gewinnen zu können; wir fanden dagegen, dass auch bei häufigem Umrühren etwa ein halber Tag dazu gehört, um völlige Fällung zu bewirken. Der Niederschlag — aus Hydrobilirubin und etwas ungelöstem Ammoniumsulfat bestehend — wird auf dem Filter gesammelt, mit konzentrierter Ammoniumsulfatlösung ausgewaschen und mit schwefelsäurehaltigem Alkohol aufgenommen; am einfachsten bringt man zu dem Zweck den Niederschlag und das Filter in einen Kolben und behandelt beides mehrere Male mit Alkohol; hierdurch wird der Farbstoff bis auf geringe, dem Filter anhaftende Spuren vom Alkohol aufgenommen. Da der durch Ammoniumsulfat gefällte Farbstoff den Wandungen

des Glases sehr fest anhaftet, ist es nötig, das Glas mit Alkohol auszuspülen; hierdurch wird sämtlicher Farbstoff gelöst.

Das so erhaltene Alkoholextrakt ist von schön bräunlichroter, bei stärkerer Verdünnung von rosenroter Farbe, zeigt spektroskopisch auch in dicker Schicht nur den Hydrobilirubinstreifen, bei grösserer Konzentration auch die dem Hydrobilirubin zukommende Verdunkelung des Spektrums nach rechts vom Absorptionsstreifen.

Mit Ammoniak und Chlorzink giebt es prachtvolle Fluorescenz und spektroskopisch den charakteristischen schmalen Streifen näher an b. Doch konnten wir die Angabe Malys nicht bestätigen, dass dieser Streifen dem der sauren Lösung an Intensität gleichkomme oder ihn gar übertreffe; zur Messung wurde deshalb stets der intensivere Streifen der sauren Lösung benutzt.

Dass durch Ammoniumsulfat wirklich die gesamte Hydrobilirubinmenge niedergeschlagen wird, bewies die Untersuchung des Filtrats. Dasselbe ist hell grünlichgelb, etwa von derselben Farbe wie sehr dünner Harn; es bot, auch in sehr dicker Schicht untersucht, nie die spektroskopischen Erscheinungen des Hydrobilirubins, auch nicht nach dem Eindampfen auf geringes Volumen. Um sicher zu sein, dass nicht etwa das Chromogen des Farbstoffs im Filtrat enthalten sei, wurde es 3 Tage an der Luft stehen gelassen; auch jetzt liess sich auf keine Weise Hydrobilirubin nachweisen. Das Urobilinogen wird also nach der angegebenen Methode zu Urobilin übergeführt und als solches mitgemessen; eine Trennung beider Substanzen, um den Farbstoff selbst allein zu messen, wird kaum möglich sein; ausserdem ist es wohl, da ja das Chromogen allgemein nur als Reduktionsprodukt angesehen wird, in den meisten Fällen wünschenswert, dasselbe bei der Messung mit in Betracht zu ziehen.

Später wurde eine geringe Modifikation der Methode angewandt: statt den ersten Barytniederschlag sorgfältig mit heissem Wasser abzuwaschen, wurde das Doppelte der zu untersuchenden Harnmenge mit einem abgemessenen Volum der Barytlösung gefällt und vom Filtrat die Hälfte des Gesamtvolumens weiter verarbeitet. In der Regel wurden 100 ccm Harn mit 30 ccm Barytlösung versetzt und 65 ccm des Filtrats weiter

verarbeitet. Von sehr verdünnten Harnen müssen grössere Mengen benutzt, sehr konzentrierte müssen vorher aufs Doppelte verdünnt werden.

Nachdem durch die obigen Untersuchungen festgestellt war, dass sämtlicher Farbstoff im alkoholischen Extrakt enthalten ist, konnte dieses zur Messung verwendet werden. Versuche, durch die Breite des Streifens oder durch Verdünnung bis zum Verschwinden des Streifens den Gehalt zu bestimmen, mussten als zu ungenaue Resultate liefernd, aufgegeben werden. Es liess sich nur die Vierordtsche quantitative Methode anwenden. Benutzt wurde dazu ein Apparat von Krüss in Hamburg; die zu untersuchende Flüssigkeit wurde in einem Schulzeschen Trog vor den Spalt gebracht. Auf die Anwendung von Rauchgläsern wurde verzichtet, da sie kaum zu vermeidende Fehlerquellen in sich bergen.

Bei der Ablesung am Spektralapparat erhält man die nach Durchstrahlung einer 1 cm dicken Schicht übrig bleibende Lichtstärke J. Mit Hilfe der Vierordtschen Tabellen lässt sich hieraus der Exstinktionskoëffizient α entnehmen ($\alpha = -\log J$). Hat man die Werte von α für bestimmte Konzentrationen der Farbstofflösung, mit andern Worten, ist das Absorptionsverhältnis A für den betreffenden Farbstoff bekannt, so kann man den Konzentrationsgrad c sehr leicht berechnen nach der Formel $c = \alpha A$. Natürlich kann man den Wert A nur mit Hilfe der vollkommen reinen Substanz bestimmen. Auf die Darstellung derselben aus Harn wurde wegen der grossen damit verbundenen Schwierigkeiten verzichtet. Hydrobilirubin ist oder war vielmehr im Handel zu haben, Schuchardt in Görlitz liefert dasselbe, und zwar stellt er es durch Reduktion von Bilirubin dar. Als das Präparat indessen mit Chlorzink und Ammoniak versetzt wurde, bewiesen zwei im Rot und Gelb auftretende Absorptionsstreifen die Verunreinigung mit Bilirubin; als durch Versuche festgestellt war, dass durch Fällung mit Baryt das Bilirubin völlig entfernt werden kann, war das Präparat nicht mehr käuflich.

Unter diesen Umständen blieb nichts übrig, als auf die Vierordtschen Tabellen zurückzugreifen. Vierordt arbeitete mit einer Substanz, die ihm von Maly zugeschickt war. Die Reinheit des Malyschen Präparats ist

neuerdings von le Nobel in Abrede gestellt worden; er fand nämlich, als er eine Probe Hydrobilirubin, das Maly mehrere Jahre vorher übersandt hatte, mit Chlorzink und Ammoniak versetzte, ausser dem erwarteten Absorptionsstreifen zwischen b und F noch zwei Bänder vor und hinter D, die mit den beiden Streifen des von Heynsius und Campbell[21]) beschriebenen Oxydationsprodukts des Bilirubins übereinstimmen. Abgesehen davon, dass die Substanz im Lauf der „mehreren Jahre" wohl einige Veränderungen erlitten haben kann, so dass die Unreinheit des frischen Malyschen Präparats noch nicht bewiesen ist, lässt sich aus Tabellen von Vierordt entnehmen, dass das von ihm verarbeitete Hydrobilirubin die beiden Streifen nicht bot. Er mass die Absorption der ammoniakalischen Lösung in den einzelnen Spektralregionen, und nach seiner Tabelle findet mit Ausnahme des Streifens im Grünblau eine ständige Zunahme der Absorptionskraft vom Rot zum Blau statt. Es bleibt höchstens der eine Einwurf, dass seine Lösung bei längerem Stehen an der Luft noch die beiden Streifen gezeigt haben würde; er lässt sich freilich nicht ohne weiteres abweisen.

Da übrigens für unsre Zwecke, wo es sich lediglich um Vergleichung des Urobilingehalts der verschiedenen Harne handelt, die Angabe des Exstinktionskoeffizienten völlig ausreicht, wird nur bei den ersten Messungen der Gehalt nach den Vierordtschen Tabellen in Milligrammen auf den Kubikzentimeter angeführt, später nur der Exstinktionskoeffizient bestimmt werden.

Die für α gefundenen Werte mussten, um verglichen werden zu können, auf ein bestimmtes Volumen des Extrakts umgerechnet werden; am zweckmässigsten wird hierzu das Volum der verarbeiteten Harnmenge gewählt, in unseren Fällen also in der Regel 50 ccm; auf diese Weise wird ja direkt der Hydrobilirubingehalt des Harns ausgedrückt.

Zunächst musste die Brauchbarkeit der Methode durch Vergleichung unter verschiedenen Bedingungen erhaltener Resultate geprüft werden.

Was die Ablesungen selbst betrifft, so wurde natürlich immer dieselbe Stelle des Spektrums eingestellt,

---

[21]) Pflügers Archiv 4.

und zwar etwa die Grenze zwischen mittlerem und rechtem Drittel des Streifens (24,80 unsrer Skala, wenn D bei 20,82, b bei 23,66, F bei 25,48, linker Rand des Streifens 24,25, rechter bei 25,30). Jedesmal wurden mindestens 10 Ablesungen gemacht und aus ihnen das Mittel gezogen; wo es sich um methodologische Untersuchungen handelte, wurde das Kästchen stets mehrere Male gefüllt und bei jeder einzelnen Füllung 15—20 Ablesungen gemacht. Am genauesten werden dieselben, wenn J zwischen 15 und 30 liegt; stärkere Konzentration macht das Gesichtsfeld zu dunkel, bei grösserer Verdünnung, etwa bis J = 50, werden die Beobachtungsfehler ziemlich bedeutend; über diesen Wert hinaus ergeben sich zu grosse Differenzen.

Als Beispiele von Ablesungen seien angeführt:

	Differenz	Fehler in %
39,8	+ 0,5	
40,5	+ 1,2	
38,6	— 0,7	
38,1	— 1,2	
38,2	— 1,1	
39,2	— 0,1	
39,3	± 0,0	
39,8	+ 0,5	
39,8	+ 0,5	
37,4	— 1,9	5,3
38,9	— 0,4	
40,3	+ 1,0	2,8
40,0	+ 0,7	
39,8	+ 0,5	
40,2	+ 0,9	
589,9		

Mittel 39,3; J = 0,393; $\alpha = 0{,}40561$

	Differenz	Fehler in %
25,0	— 0,3	
27,3	+ 2,0	5,7
24,5	— 0,8	
26,3	+ 1,0	
24,3	— 1,0	
24,2	— 1,1	3,2
25,0	— 0,3	
26,0	+ 0,7	
25,5	+ 0,2	
25,1	— 0,2	
253,2		

Mittel 25,32; J = 0,2532;
$\alpha = 0{,}59688$

Dieselbe Lösung aufs 1½fache verdünnt:

	Differenz	Fehler in %
38,3	— 1,2	
40,2	+ 0,7	
40,9	+ 1,4	
38,2	— 1,3	3,7
39,8	+ 0,3	
41,0	+ 1,5	3,9
38,9	— 0,6	
39,2	— 0,3	
39,2	— 0,3	
39,7	+ 0,2	
395,4		

Mittel 39,54; J = 0,3954;
$\alpha = 0{,}40341$

während nach dem obigen $\alpha = 0{,}39790$ zu erwarten gewesen wäre.

	Differenz	Fehler in %
28,2	— 0,5	
27,0	— 1,7	
29,9	+ 1,2	
32,0	+ 3,3	8,7
27,2	— 1,5	
27,5	— 1,2	
26,3	— 2,4	7,5
27,7	— 1,0	
30,3	+ 1,6	
29,3	+ 0,6	
30,9	+ 2,2	
28,9	+ 0,2	
345,2		

Mittel 28,7; J = 0,287;
$\alpha = 0{,}54212$

Die Lösung aufs 1½fache verdünnt:

	Differenz	Fehler in %
42,0	+ 0,1	
43,3	+ 1,4	
41,4	— 0,5	
41,1	— 0,8	
41,1	— 0,8	
43,8	+ 1,9	5,2
42,0	+ 0,1	
43,6	+ 1,7	
39,9	— 1,0	5,6
41,0	— 0,9	
419,2		

Mittel 41,9; J = 0,4194
$\alpha = 0{,}37779$

während 0,36131 berechnet war, also 5,5% zu viel.

Weitere Beispiele sind:

	gefunden	berechnet	Fehler in %
Extr. 250	$\alpha = 0{,}530$	—	—
300	0,446	0,442	0,9
500	0,265	0,265	0
Extr. 50	$\alpha = 0{,}399$	—	—
75	0,267	0,266	0,4
Extr. 300	$\alpha = 0{,}784$	—	—
400	0,605	0,588	7,3
500	0,460	0,470	2,2
Extr. 50	$\alpha = 0{,}659$	—	—
75	0,418	0,437	6,9

Aus diesen Zahlen ergeben sich die beim Ablesen mit unterlaufenden Fehler. Wie man sieht, sind die Resultate bis auf 8% genau; die beim Verdünnen der Lösung gefundenen Werte liegen ebenfalls innerhalb dieser Fehlergrenzen.

Um sicher zu sein, dass durch das Aussalzen mit Ammoniumsulfat kein Farbstoff zerstört wird, wurde aus den Alkoholextrakten mehrere Bestimmungen durch Einengen, Versetzen mit Wasser und Verjagen des Alkohols auf dem Wasserbad eine wässrige Lösung gewonnen, deren Gehalt bestimmt wurde zu $\alpha = 1{,}064$ ($c = 0{,}0588$). 20 ccm dieser Lösung wurden mit Wasser verdünnt, mit wenig Schwefelsäure versetzt, ausgesalzen und der Niederschlag in 35 ccm Alkohol gelöst; hierfür

wurde gemessen $\alpha = 0{,}555$; das giebt auf 20 ccm umgerechnet $\alpha = 0{,}971$, also eine Differenz von 9,5 %.

Um weiter zu sehen, ob etwa die Harnbestandteile irgendwie von Einfluss seien, wurde ein blasser Urin eingeengt, mit Ammoniumsulfat von Hydrobilirubin befreit, zur Entfernung eines Teils des Salzes weiter eingedampft, filtriert und auf $^1/_3$ des ursprünglichen Volumens verdünnt. Er hatte dann etwa die Farbe und ungefähr die Konzentration normalen Harns, abgesehen natürlich von der grossen Menge gelösten Ammoniumsulfats. 50 ccm dieser Flüssigkeit wurden mit 20 ccm der obigen Hydrobilirubinlösung versetzt; für 70 ccm Alkoholextrakt ergab sich $\alpha = 0{,}334$, also für 20 ccm $\alpha = 1{,}170$, d. i. 9,4 % zuviel.

50 ccm desselben urobilinfreien Harns, mit 5 ccm obiger Lösung versetzt, ergeben für 16 ccm Extrakt $\alpha = 0{,}305$, demnach für 5 ccm $\alpha = 0{,}976$, also 8,3 % zu wenig. Dies Resultat beweist, dass auch sehr kleine Mengen von Hydrobilirubin — in 1 ccm der Lösung waren 0,0053 mg, während im normalen Harn etwa 0,007 enthalten sind — mit Sicherheit, und zwar bis auf 8,3 % genau bestimmt werden können.

In einer anderen Versuchsreihe wurden je 50 ccm eines von Urobilin befreiten Harns versetzt mit 20 ccm und 10 ccm einer wässrigen Hydrobilirubinlösung, für die α zu 0,5287 bestimmt war. Das Resultat war im ersten Fall $\alpha = 0{,}4901$, im zweiten $\alpha = 0{,}4976$, beide Werte berechnet auf die zugesetzte Menge der Lösung, mithin Verluste von 7,4 und 5,9 %; auch hier handelte es sich im zweiten Fall um eine Lösung von geringerer Konzentration, als der des normalen Harns, es waren 0,0048 mg des Farbstoffs im ccm enthalten.

Nach den angeführten Zahlen ist erwiesen, dass beim Aussalzen keine wesentlichen Verluste an Farbstoff stattfinden. Um zu sehen, ob grössere oder geringere Acidität der Alkohollösung eine Änderung der Absorption bewirke, wurde in einem Fall wenig Schwefelsäure zugesetzt; darauf wurde gemessen $J = 0{,}398$; nach stärkerem Ansäuern ergab sich $J = 0{,}405$; in einem anderen Fall bei Zusatz von 1 Tropfen Säure $J = 22{,}5$; bei Zusatz von 10 Tropfen $J = 22{,}5$. Es ist also gleichgiltig, wieviel Schwefelsäure zugefügt wird.

Noch war der Einfluss der Barytbehandlung auf die

Menge des Hydrobilirubins zu prüfen. Zu dem Zweck wurden von einem bilirubinfreien, klaren, stark rot gefärbten Fieberharn 50 ccm direkt ausgesalzen, 100 ccm nach der oben beschriebenen Methode mit Baryt gefällt (so dass sich das Resultat ebenfalls auf 50 ccm bezieht). Es ergab sich im ersten Fall $\alpha = 4{,}105$, im zweiten $\alpha = 4{,}026$, also ein Minus von 2,2 %, das innerhalb der Grenzen der Ablesungsfehler liegt. Danach kann behauptet werden, dass durch den Baryt kein Hydrobilirubin verloren geht.

Dass die Fällung mit Baryt auch in bilirubinfreien Harnen zur Entfernung gewisser Verunreinigungen nötig ist, beweisen folgende Zahlen. Im roten Harn eines Pneumonikers fand sich bei direktem Aussalzen $\alpha = 1{,}470$, nach vorheriger Barytbehandlung $\alpha = 1{,}163$, also nur 72,8 % des vorigen. Ein roter Fieberharn, aufs Doppelte verdünnt, ergab bei direkter Fällung mit $(NH_4)_2\,SO_4$ $\alpha = 2{,}193$, nach der Barytbehandlung $\alpha = 1{,}582$, also 23,3 % weniger. Das sind Werte, die ausserhalb der Fehlergrenzen liegen, die sicher durch Entfernung von störenden Verunreinigungen bedingt sind. Dasselbe zeigt der folgende Versuch. In einem Fieberharn wurde gemessen nach direktem Aussalzen $\alpha = 4{,}094$; bei Behandlung nach der gewöhnlichen Methode $\alpha = 3{,}645$, d. i. eine Differenz um 11,2 %; daneben wurde die entsprechende Menge Harn (25 ccm) mit Baryt gefällt und der erste Niederschlag sorgsam mit heissem Wasser ausgewaschen, im übrigen die gewohnte Methode eingehalten; das Resultat war $\alpha = 3{,}390$, also ein Verlust von 7 %, der vielleicht auf Rechnung der Ablesungsfehler zu schieben ist, wahrscheinlich aber (es wurden in beiden Fällen 50 Ablesungen gemacht) durch geringe Verluste beim Auswaschen des Barytniederschlags bedingt wurde.

Die Wichtigkeit der Fällung mit Baryt ging besonders aus dem folgenden Beispiel hervor. Bei einem Fall von Leberechinokokkus mit starkem Ikterus hatte der Harn eine Zeit lang reichlich Gallenfarbstoff enthalten; später war dieser durch die Gmelinsche Reaktion nicht mehr nachzuweisen, es trat hier nur mehr ein breiter rotbrauner Ring auf, über dem sich eine Zone von schmutzig grünlichgrauer Farbe bildete, die nicht als positiver Ausfall der Reaktion angesehen werden konnte. Die sonst bequeme Huppertsche Probe war wegen des

starken Urobilingehalts, durch den der Alkohol rotbraun gefärbt wurde, ebenfalls nicht anzuwenden. Eine Portion Harn wurde direkt ausgesalzen, eine zweite eben so grosse zuvor mit Baryt gefällt; im ersten Fall war $\alpha = 5{,}017$, im zweiten $\alpha = 2{,}495$, also kaum die Hälfte. Machte man das erstere Extrakt aber mit Ammoniak alkalisch und setzte Chlorzink hinzu, so traten deutlich die zwei Streifen vor und hinter D auf und die rechte Hälfte des Spektrums war vom Grünblau an dunkel. Der grosse Unterschied der Messungen war also einfach dadurch zu erklären, dass der Harn Gallenfarbstoff enthielt, dessen Nachweis durch die grosse Urobilinmenge verdeckt war.

Nebenbei sei hier darauf hingewiesen dass diese Methode — Aussalzen des Harns, Aufnahme des Niederschlags mit saurem Alkohol, Zusatz von Cl_2Zn und NH_3 und spektroskopische Untersuchung — in zweifelhaften Fällen vielleicht zur Feststellung des Bilirubingehalts dienen kann.

Durch die angeführten Versuche ist erwiesen, dass die Methode nicht frei von Fehlerquellen ist, dass sie aber doch brauchbare Resultate liefert, und sich insbesondere als vollständig genügend erweist zur Vergleichung des Urobilingehalts verschiedener Harne.

Zunächst musste die ungefähre Menge im normalen Harn bestimmt werden. Im Harn eines Gesunden fand sich bei einer Tagesmenge von 2000 mit spez. Gewicht 1012 $\alpha = 0{,}13456$; hiernach $c = 0{,}0074$; ein anderer Harn von normalem Aussehen, dessen Tagesmenge 1700, dessen spez. Gewicht 1012 war, ergab sich $\alpha = 0{,}1439$; $c = 0{,}00795$.

Geringeren Urobilingehalt zeigt der Urin im Hungerzustand. Es wurde gefunden

	Tagesmenge	spez. Gew.	
Nahrungstag	2000	1012	$\alpha = 0{,}13456$
1. Hungertag	1402	1012	0,11182
2. „	1232	1011	0,10545
3. „	1706	1011	0,09895
4. „	1300	1012	0,25170
5. „	1000	1013,5	0,18692
Nahrungstag	1000	1024,5	0,10633

Am 3. Hungertag trat ein leichter, rasch wieder verschwindender Ikterus auf.

Starke Vermehrung des Urobilins zeigten Fieberharne. So fand sich bei einem Pneumoniker ohne Ikterus $\alpha = 3{,}3086$; bei einem andern $\alpha = 1{,}4702$; bei einem Pneumoniker mit Ikterus $\alpha = 2{,}062$. Für einen Fall

von Erysipel wurde erhalten $\alpha = 1{,}389$. Sehr stark ist der Urobilingehalt bei Phthisikern, besonders bei rasch verlaufenden, mit intermittierendem Fieber einhergehenden Formen. Als Beispiele von verschiedenen Fällen seien angeführt $\alpha = 2{,}464$; $\alpha = 1{,}946$; $\alpha = 1{,}682$; $\alpha = 2{,}401$; $\alpha = 3{,}647$.

Ebenfalls starke Vermehrung findet sich bei Sepsis und Pyämie, in einem solchen Fall wurde $\alpha = 4{,}020$ gefunden; einen ähnlichen Wert bot der Harn bei chronischer Bleivergiftung, $\alpha = 4{,}509$. Bei einer mit leichtem Fieber verlaufenden perniziösen Anämie ergab sich $\alpha = 1{,}889$, also ebenfalls Vermehrung.

Ferner sind Stauungsharne bei inkompensierten Herzfehlern sehr reich an Urobilin. Es wurden hier folgende Zahlen erhalten: Bei einem komplizierten Klappenfehler 1,522; Aorteninsufficienz mit Ikterus $\alpha = 2{,}427$; in einem ähnlichen Fall $\alpha = 1{,}995$; Mitralstenose mit leichtem Ikterus $\alpha = 1{,}040$; Mitralinsufficienz ohne Ikterus $\alpha = 2{,}4012$; Mitralstenose mit grossem Lungeninfarkt und darauf sich entwickelnder Gelbsucht am ersten Tag des Ikterus $\alpha = 1{,}2007$; 2 Tage später $\alpha = 2{,}6622$.

Sehr hohe Werte lieferte der Urin einer Scharlachkranken, indem bei einer Tagesmenge von 600 ccm $\alpha = 7{,}1696$, bei einer Tagesmenge von 1200 ccm $\alpha = 12{,}006$ gefunden wurde.

Noch höhern Werth bot der Urin in einem Fall von Hirntumor mit leichtem Ikterus, bei dem eine intracerebrale Blutung anzunehmen war; hier fand sich $\alpha = 12{,}9825$.

Auch Krankheiten der Leber führen in solchen Fällen, wo kein Bilirubin im Harn auftritt, zu sehr gesteigertem Urobilingehalt. So fand sich bei einer Lebercirrhose bei 540 ccm Tagesmenge $\alpha = 14{,}289$, bei 520 ccm Tagesmenge $\alpha = 15{,}340$. Ein Lebercarcinom mit leichtem Ikterus lieferte $\alpha = 2{,}9405$, ein andres Mal $\alpha = 3{,}520$; bei einem andern Lebercarcinom war $\alpha = 1{,}251$; $\alpha = 1{,}276$; $\alpha = 3{,}939$.

Bei einem Carcinom der Gallenblase mit Lebermetastasen entwickelte sich starker Ikterus, der Harn war sehr dunkel, aber frei von Bilirubin; es wurde gemessen $\alpha = 10{,}4288$. Am nächsten Tag trat Gallenfarbstoff im Urin auf; zugleich war der Hydrobilirubingehalt bedeutend vermindert: $\alpha = 0{,}8223$ und an den beiden

folgenden Tagen, an denen die Gmelinsche Probe ebenfalls positiv, aber weniger deutlich ausfiel, $\alpha = 1{,}283$ und $\alpha = 1{,}765$.

Wenn der Harn reichlich Bilirubin enthielt, war der Urobilingehalt regelmässig gering, mitunter nur bei Verarbeitung grösserer Harnmengen nachweisbar. So fand sich bei Icterus catarrhalis, bei dem die Fäces wenig Hydrobilirubin enthielten, $\alpha = 0{,}1426$, $\alpha = 0{,}174$, $\alpha = 0{,}0555$. Bei einem Fall von Gallensteinkolik, gleichfalls mit geringem Hydrobilirubingehalt der Fäces, konnte am stark eingeengten Extrakt eben noch das Vorhandensein des Hydrobilirubins nachgewiesen werden.

In einem Fall von Leberkrebs mit fast vollständigem Fehlen des Hydrobilirubins im Stuhl gelang es nur bei Verarbeitung der ganzen Tagesmenge (1000—1500 ccm) Spuren von Urobilin nachzuweisen. In einem ähnlichen Fall enthielt der Harn zuerst sehr reichlich Hydrobilirubin (die Zahlen sind leider verloren gegangen); genau mit dem Punkt, als im Stuhlgang kein Hydrobilirubin nachweisbar war, verschwand es auch aus dem Harn.

In einzelnen derartigen Fällen lässt sich der Gallenfarbstoff nur durch wiederholtes Fällen mit Baryt entfernen; man kann hier, wo es nur auf qualitativen Nachweis ankommt, den Harn bei alkalischer Reaktion fast bis zur Trockne verdampfen und dann mit schwach saurem Alkoholäther $\widehat{aa}$ ausziehen; letzterer löst gar kein Bilirubin, nimmt dagegen auch Spuren von Hydrobilirubin mit schön rosaroter Farbe auf.

Die gefundenen Resultate stimmen mit den Litteraturangaben, wonach der Urobilingehalt des Harns stark vermehrt sein soll bei gewissen Leberaffektionen, bei hohem Fieber und bei Resorption von Blutextravasaten.

Die grösste Menge fand sich bei einer Lebercirrhose ($\alpha = 15{,}340$, entsprechend $c = 0{,}847$): darauf folgt ein Kranker mit leichtem Hautikterus, bei dem eine Hirnhämorrhagie anzunehmen war ($\alpha = 12{,}98$, $c = 0{,}72$); fast ebensoviel enthielt der Harn einer Scharlachkranken ($\alpha = 12{,}006$, $c = 0{,}666$); es folgt ein Lebercarcinom mit $\alpha = 10{,}429$.

Viel weniger reich, aber immer noch sehr viel mehr Urobilin enthaltend als normaler Harn, sind Stauungsharne bei Herzkranken; hier schwanken die Werte für

α zwischen 1,04 und 2,66. Etwa dieselbe Konzentration, teilweise eine grössere, zeigen Fieberharne, bei denen α zwischen den Grenzen 1,389 und 3,647 gefunden wurde.

Lässt sich nun irgend eine Beziehung auffinden zwischen diesen für den Urobilingehalt des Harns gefundenen Werten und dem Hautikterus?

Der am meisten Hydrobilirubin enthaltende Harn stammt freilich von einem Kranken mit Lebercirrhose und leichtem Ikterus. Sehr urobilinreich sind die Harne bei Resorption eines Extravasats mit leichtem Ikterus, bei Lebercarcinom mit Ikterus, der, wie der am folgenden Tag entleerte Harn beweist, sicher durch Bilirubin bedingt war, und bei einer Scharlachkranken.

Ziemlich gleichen Urobilingehalt zeigen die Fieber- und Stauungsharne. Dabei ist speziell hervorzuheben, dass bei einem nicht ikterischen Pneumoniker $\alpha = 3{,}3$, bei einem solchen mit Ikterus $\alpha = 2{,}06$ gefunden wurde, also bei dem mit Ikterus einhergehenden Fall bedeutend weniger. Ähnliches lehrt die Vergleichung der verschiedenen Stauungsharne bei Herzfehlern. Den höchsten Gehalt zeigt allerdings der Harn einer leicht Ikterischen, aber ganz nah steht der einer andern ohne Ikterus, hinter dem wieder Harne, die von ikterischen Patienten stammen, zum Teil erheblich zurückbleiben.

Wichtiger ist noch der Urobilinreichtum im Harn von Phthisikern; die hier gefundenen Zahlen sind teilweise nicht unerheblich grösser als die bei ikterischen Herzkranken, trotzdem bei ihnen blasse Hautfarbe und sicher keine Spur von Ikterus bestand. Der Patient mit chronischer Bleivergiftung lieferte noch urobilinreicheren Harn, auch er war völlig frei von Ikterus.

Bestätigt wird, dass bei Resorption von extravasiertem Blut der Gehalt des Harns beträchtlich steigt, das beweist der Fall von Hirnblutung; ebenso lieferte den höchsten Wert unter den Herzkranken eine Patientin mit grossem Lungeninfarkt.

Nach diesen Zahlen muss die Frage, ob in den Fällen von Ikterus, bei denen kein Gallenfarbstoff im Urin auftritt, der Harn eine besondere Vermehrung des Hydrobilirubins zeigt, verneint werden. Bei denselben Krankheiten, also doch wohl unter sonst ziemlich ähnlichen Bedingungen, schwankt der Urobilingehalt unabhängig von der Gelbsucht.

Indessen ist hiermit noch nicht absolut bewiesen, dass auch innerhalb des Körpers die Menge des Farbstoffs sich ebenso verhalte. Es wäre denkbar, dass die Niere bei gewissen Krankheiten, z. B. Pneumonie, nur ein bestimmtes Quantum Hydrobilirubin ausscheiden könnte und dass die darüber hinausgehende Menge sich im Blut und in den Geweben anhäufte und die letztern durchtränkte und gelb färbte. Ohnehin kann ja durch eine derartige Harnuntersuchung immer nur höchstens ein negativer Beweis geliefert werden; über die Natur des die Gelbfärbung bedingenden Körpers können wir auf diese Weise nichts erfahren.

Es finden sich nun in der Litteratur, wie oben angeführt, verschiedene Thatsachen, die dafür sprechen, dass nicht Urobilin, sondern Bilirubin die färbende Substanz sei. Doch ist ihre Beweiskraft wohl kaum unanfechtbar. Die spektroskopische Untersuchung der Haut soll die Hämoglobinstreifen deutlich erkennen lassen, während der Urobilinstreifen fehle; demgegenüber ist zu bemerken, dass jede Körperflüssigkeit eine wohl durch die Serumfarbstoffe bedingte Absorption der ganzen rechten Hälfte des Spektrums, etwa vom Grünblau, also der Stelle des Hydrobilirubinstreifens ab, zeigt, dass also die Erkennung dieses Streifens unter allen Umständen und besonders bei dem schwachen zur Verfügung stehenden Licht zum mindesten sehr schwierig sein dürfte; die Haut verhält sich eben doch anders als ein in Farblösung getauchtes Stück Fliesspapier. Was Leubes Untersuchung des Schweisses anlangt, so scheint sie ja auf den ersten Blick beweisend; ich habe den Versuch wegen der damit verbundenen Schwierigkeiten nicht wiederholt; ich möchte aber, gestützt auf die weiter unten angeführten Untersuchungen von serösen Flüssigkeiten doch bezweifeln, dass in einem Fall, wo der Harn sehr reich an Urobilin ist, im Schweiss dieser leicht diffusible Stoff gänzlich fehlen sollte. Wichtiger erscheint die Angabe von Engel und Kiener, dass mit Urobilinlösung getränkte Gewebe keine gelbe, sondern eine rosenrote Farbe annehmen.

Quinckes Behauptung, in serösen Flüssigkeiten kein Hydrobilirubin gefunden zu haben, stehen positive Angaben von Engel und Kiener, sowie von Jaksch gegenüber.

Nach dem allen erscheint es wünschenswert, über das Vorkommen des Hydrobilirubins innerhalb des menschlichen Körpers neue Versuche anzustellen. Am einfachsten hält man sich zu diesem Zweck an die serösen Flüssigkeiten; es bietet sich hier der besondere Vorteil, auf sehr bequeme Weise Bilirubin und Hydrobilirubin trennen zu können; man braucht blos die Flüssigkeiten durch Kochen und Neutralisieren mit Essigsäure vom Eiweiss zu befreien; vorhandenes Bilirubin wird von diesem vollständig mit niedergerissen, während Hydrobilirubin gelöst bleibt. Zum Nachweis des Gallenfarbstoffs braucht man dann nur analog der Huppertschen Probe den Eiweissniederschlag in sauren Alkohol zu bringen; derselbe färbt sich alsdann rasch gelbgrün.

Auf diese Weise wurden eine Reihe seröser Flüssigkeiten aus Leichen untersucht. Fast alle stammen von Patienten, die reichlich Hydrobilirubin im Harn gehabt hatten. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt, wo Hydrobilirubin durch H, Bilirubin durch B bezeichnet ist.

Krankheit	Perikard.	Pleuraflüssigkeit	Peritoneum	Harn intra vitam	Ob Ikterus ?
1. Carc. hep.	—	B	B	B α = 0,48	+
2. Carc. ves. fell. et hep. .	HB	—	HB	B α = 1,76	+
3. Carc. hep.	—	—	HB	α = 2,94	+
4. Pyaemie	H	—	H	—	+
	(Keine Angaben über Bilirubingehalt)				
5. Sepsis	HB	—	—	α = 4,10	—
6. Sepsis	H	—	—	—	—
7. Vit. cord.	HB	H	HB	α = 1,09	+
8. Vit. cord. Inf. pulm. .	HB	—	—	α = 2,66	+
9. Vit. cord.	—	HB	HB	α = 2,40	+
10. Pneumonie	HB	—	—	—	+
11. Pneumonie	H	—	—	—	—
12. Pneumothorax tuberc.	B	BH ?	—	α = 0,37	—
13. Pithisis pulm.	H ?	—	H	α = 2,46	—
14. Pithisis pulm.	H	H	—	α = 1,95	—
15. Pernic Anämie	HB	HB	HB	α = 1,87	—
16. Saturnismus chron. .	HB ?	—	—	α = 4,51	—
17. Phthis. pulm.	—	H	—	α = 1,397	—

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass Hydrobilirubin sehr oft in den serösen Flüssigkeiten vorkommt. Vermisst wurde es unter den 17 Fällen

2 mal, bei einem Lebercarcinom, wo die Hydrobilirubinmenge im Harn wenig über normal war, und bei einem Fall von Pneumothorax, der noch weniger Hydrobilirubin im Harn ausgeschieden hatte. In den 15 übrigen Fällen war der Farbstoff sicher vorhanden, und zwar geschah der Nachweis jedesmal durch spektroskopische Untersuchung in saurer und ammoniakalischer Lösung und durch Prüfung auf Fluorescenz. Grosse Mengen waren es allerdings nicht; es wurden gewöhnlich 50 ccm etwa aufs 5fache verdünnt und enteiweisst; im Filtrat konnte man einige Male, besonders bei Phthisikern, den Absorptionsstreifen in 10—15 cm dicker Schicht ohne weiteres erkennen, in der Regel war es aber nötig, dasselbe bis auf etwa 10 ccm einzudampfen; danach konnte man gewöhnlich schon, wenn man die Flüssigkeit im Reagenzglas vor den Spalt des Apparats brachte, den Streifen deutlich sehen. Waren zu viel Serumfarbstoffe vorhanden, so dass das Absorptionsband verdeckt oder undeutlich gemacht wurde, so wurden diese vorher durch Baryt entfernt.

Auffallend war das häufige Vorkommen des Bilirubins in diesen Flüssigkeiten. Es fand sich sehr reichlich in den drei Fällen von Lebercarcinom, obwohl es beim dritten im Harn nicht gefunden worden war. Konstant vorhanden und in verhältnismässig grosser Menge war es auch in den Fällen von Herzfehlern und Pneumonie mit fahlgelbem Ikterus; bei all diesen Untersuchungen trat die Grünfärbung des sauren Alkohols schon nach wenigen Minuten auf, teilweise wurde schon der Eiweissniederschlag auf dem Filter grün. Zu dieser Klasse gehört auch der Fall von perniziöser Anämie, bei dem die Leber leicht ikterisch war, obwohl kein Hautikterus bestanden hatte; dass bei dieser Krankheit Ikterus öfter vorkommt, ist ja in neuerer Zeit öfter beschrieben worden, so von Ewald[22]) und Bristowe[23]); auch spricht das einige Male gefundene Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn für eine Leberaffektion.

In den übrigen Fällen, wo die Flüssigkeiten Gallenfarbstoff enthielten, war er in geringerer Menge, so dass hier erst etwa nach einer Stunde Grünfärbung des Alkohols eintrat.

[22]) Berl. klin. Wochenschr. 1888, No. 15.
[23]) Brit. med. journal 1888, June 2.

Vermisst wurde das Bilirubin in einem Fall von puerperaler Sepsis, bei Saturnismus chronicus und bei 3 Phthisikern; in allen diesen Fällen bestand keine Spur von Gelbsucht, dagegen enthielt der Harn regelmässig reichlich Hydrobilirubin, leider sind bei dem ersten unter ihnen keine quantitativen Bestimmungen gemacht worden.

Gegen diese Angaben über das Vorkommen von Hydrobilirubin können zweierlei Einwürfe gemacht werden; einmal, dass vielleicht das Hydrobilirubin aus dem so oft sich findenden Bilirubin während der Eiweissfällung und des Eindampfens durch Reduktion entstanden sein könne. Es wurde deshalb einer alkalischen Bilirubinlösung das Weisse eines Hühnereies zugesetzt und durch Kochen und Neutralisation mit Essigsäure wieder entfernt; im Filtrat liess sich keine Spur von Hydrobilirubin nachweisen. Somit war dieser Einwand zurückgewiesen.

Der zweite Einwurf, der gemacht werden kann, ist der, dass es sich um Flüssigkeiten aus Leichen handelte, in die vielleicht durch Diffusion aus dem Darm der Farbstoff gelangt sein konnte: wahrscheinlich war es freilich von vornherein nicht, dass in Pericard- und Pleuraflüssigkeit Darminhalt diffundiere. Sicher konnte die Frage indes entschieden werden durch Untersuchung von Punktionsflüssigkeiten. Die ersten Fälle lieferten ein negatives Resultat: bei 2 Ascitespunktionen derselben Patientin (komplizierter Herzfehler), die stets urobilinreichen Harn ausschied, konnte kein Hydrobilirubin im Transsudat nachgewiesen werden; setzte man ihm etwas wässrige Lösung des Farbstoffs hinzu, so fand sich derselbe auch im Filtrat, zum Zeichen, dass auch geringe Mengen nach dem Enteiweissen noch nachweisbar sind. Hydrobilirubin fehlte ferner in der Ascitesflüssigkeit einmal bei Lebercirrhose mit leichtem Ikterus und einmal bei tuberkulöser Peritonitis, auch im chylösen Ascites bei Schrumpfniere. Es fand sich dagegen in 2 Fällen von tuberkulöser Peritonitis und in 2 Fällen von Herzfehlern, von denen der eine nicht, der andre deutlich ikterisch war; im letzteren Fall wurde die Flüssigkeit unmittelbar nach der Entleerung untersucht, so dass etwaige Bildung des Hydrobilirubin beim Stehen an der Luft mit Sicherheit auszuschliessen war. Sämtliche Exsudate (mit Ausnahme der chylösen) enthielten Gallenfarbstoff.

Dass sich Hydrobilirubin im lebenden Organismus befinden kann, ist nach diesen Untersuchungen wohl ausser Zweifel gestellt.

Es fragt sich, ob dasselbe in die serösen Flüssigkeiten nur durch Transsudation gelangt, oder ob es in ihnen entstanden ist; im letzteren Fall konnte es aus Blut- oder Gallenfarbstoff sich gebildet haben. Dass es aus Gallenfarbstoff entstanden, ist deswegen sehr unwahrscheinlich, weil in den Ergüssen bei Phthisikern, die sicher Hydrob. enthielten, kein Bilirubin nachzuweisen war; gegen die Entstehung aus Blutrot spricht die Thatsache, dass sich in sehr blutreichem Exsudat bei tuberkulöser Peritonitis keine Spur unsres Farbstoffes zu finden war. Danach bleibt am wahrscheinlichsten, dass er durch Diffusion aus dem Blut in die Transsudate gelangt sei. Als erwiesen wäre dieses anzusehen, wenn es gelänge, ihn in den betreffenden Fällen auch im Blut nachzuweisen. Die Untersuchungsmethode war die gleiche wie bei den serösen Flüssigkeiten: das Blut wurde verdünnt, durch Kochen und Neutralisieren gefällt, filtriert und eingeengt. Zunächst wurde Blut aus Leichen (aus dem Herzen entnommen) vorgenommen, und es konnte hier sehr häufig — unter 10 Fällen 6 Mal mit Sicherheit, 3 Mal zweifelhaft, 1 Mal fehlte er — der Farbstoff gefunden werden. Natürlich musste, wenn diese Befunde sicher gestellt werden sollten, auch im Blut, das dem Lebenden entnommen war, der Nachweis geliefert werden. Ich untersuchte deshalb je 50 ccm Schröpfkopfblut von einem Pneumoniker und einem Herzfehler; beide Versuche fielen negativ aus. In 100 ccm Aderlassblut von einem Herzkranken mit Ikterus konnte nur, nachdem das Filtrat auf wenige ccm eingeengt war, ein schwacher Hydrobilirubinstreif erkannt werden; deutliche Fluorescenz war nicht zu erhalten. Aderlassblut eines Pneumonikers mit Ikterus blieb in der Winterkälte einen Tag vor dem Fenster stehen; darauf fand sich im ausgepressten Serum nach dem Enteiweissen mit Sicherheit Hydrobilirubin.

Während dasselbe also im Leichenblut sowie im Serum des Aderlassbluts nachweisbar war, konnte es im frischen Blut nicht gefunden werden. Diese widersprechenden Resultate können erklärt werden entweder durch die Annahme, dass Hydrobilirubin in faulendem

Blut sich bildet oder dadurch, dass frisches Hämoglobin das Hydrobilirubin irgendwie mit niederschlägt. Gegen die letztere Möglichkeit spricht folgender Versuch: 50 ccm frisches Kaninchenblut wurden mit 5 ccm einer wässrigen Hydrobilirubinlösung versetzt, in welcher der Streifen deutlich zu sehen war ($\alpha = 0{,}733$), und nach gewöhnlicher Methode verarbeitet. Nachdem das Filtrat auf 3 ccm eingedampft war, liess sich der Streifen eben, wenn auch undeutlich, erkennen.

Leider gelang es nicht, eine Methode zu finden, mit deren Hilfe sich geringe Mengen Gallenfarbstoff im Blut nachweisen lassen, ebenso wie Minkowski und Naunyn[24]) bei geringer Ausscheidung von Biliverdin im Harn im Blut diesen Farbstoff nicht nachweisen konnten. Ist das Blut reich an Bilirubin, so kann man die Eiweisskörper durch Alkohol fällen und durch Ausziehen mit Chloroform den Gallenfarbstoff isolieren. Doch ist die Probe sehr unsicher. Eine andre Art ist die, den Eiweissniederschlag auf dem Wasserbad und im Brutofen zu trocknen, zu pulverisieren und mit Chloroform auszuziehen. Bei reichlichem Gehalt wird das Chloroform goldgelb, bei geringerem blassgelb; in diesen Fällen lässt sich das Bilirubin durch die von meinem Vater[25]) angegebene Reaktion mit Terpenthin und Kalilauge erkennen; auf diese Weise konnte in einem hämorrhagischen Peritonealexsudat der Nachweis desselben geführt werden; aber im Blut der fraglichen Ikterusfälle ist der Gehalt an Bilirubin offenbar zu gering, hier versagte die Methode auch beim Leichenblut, obwohl einige Male die Speckgerinnsel im Herzen von goldgelber Farbe waren und an sauren Alkohol Biliverdin abgaben.

Überblicken wir die Ergebnisse der angeführten Untersuchungen von Körperflüssigkeiten, so stellt sich heraus, dass sie mit denen der Bestimmungen im Harn, was das Urobilin anlangt, so ziemlich übereinstimmen. Hydrobilirubin kam vor bei fast allen untersuchten Fällen, bei denen es im Harn reichlich war, auffallend bleibt freilich, dass es in einigen Punktionsflüssigkeiten vermisst wurde. Es findet sich sowohl bei Fällen mit Ikterus als bei solchen, wo keine Spur von Gelbsucht

[24]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886, S. 17.
[25]) Verhandl. der Würzb. phys. med. Gesellschaft 1881.

vorliegt (speziell bei den Phthisikern). Bilirubin dagegen fand sich in Transsudaten regelmässig bei Ikterus, mochte es im Harn fehlen oder vorhanden sein; es war in geringer Menge in einigen Fällen, in denen kein Hautikterus vorlag (perniziöse Anämie, Sepsis, Pyo-Pneumothorax) vorhanden, dies sind solche, bei denen bei längerem Bestand der Krankheit wahrscheinlich Ikterus entstanden wäre (von dem Fall von Pyo-Pneumothorax kann dies wohl wegen der damit einhergehenden Sepsis ebenfalls vermutet werden). Fehlen des Bilirubin wurde dagegen nur in solchen Fällen beobachtet, wo sicher keine Spur von Ikterus bestand.

Man ist wohl berechtigt, aus diesen Thatsachen den Schluss zu ziehen, dass im Körper Hydrobilirubin sich immer dann findet, wenn es im Harn in grösserer Menge auftritt, dass es aber unabhängig vom Ikterus vorkommt; dieser ist vielmehr stets durch Bilirubin bedingt, denn dieser Farbstoff fehlt nie bei Ikterus, fehlt dagegen überall, wo kein Ikterus vorliegt, mit Ausnahme der oben näher präzisierten Fälle. Am beweisendsten sind vielleicht die beiden angeführten Pneumoniefälle; bei beiden war reichlich Hydrobilirubin im Harn (quantitative Bestimmungen fehlen leider), der eine war ikterisch, der andere nicht; bei beiden fand sich Hydrobilirubin in der Perikardflüssigkeit, aber nur bei dem ikterischen war zugleich Bilirubin vorhanden.

Die erhaltenen Resultate stimmen überein mit den Ergebnissen von Quincke, Leube, Engel und Kiener. Sie haben, wie mir scheint, den Vorzug, dass sie einwandfrei sind.

Wir müssen also den bei Herzfehlern, Pneumonie, Infarkten, Extravasaten vorkommenden Ikterus ansehen als einen leichten Grad von Bilirubinikterus; dass dabei kein Gallenfarbstoff im Harn erscheint, ist freilich auffallend. Die Ergebnisse der Tierexperimente von Tarchanoff[26]) und Vossius[27]), dass im Blut zirkulierendes Bilirubin sehr rasch durch die Galle ausgeschieden wird, können für unsere Fälle nicht zur Erklärung benutzt werden: wenn wir mangelhaften Abfluss der Galle als Grund für das Zustandekommen des Ikterus beschuldigen, können wir nicht zugleich annehmen, dass sämtliches

[26]) Pflügers Archiv 9.
[27]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XI.

im Körper vorhandene Bilirubin mit der Galle ausgeschieden werde. Es bleibt schliesslich nur Quinckes Vermutung, dass geringe Mengen von Bilirubin im Körper zu Wasser und Kohlensäure oxydiert und durch die Lungen ausgeschieden werden.

Was die Herkunft des im Blut vorhandenen Gallenfarbstoffes betrifft, so könnte man im Anschluss an Virchows[28]) Beobachtung, dass in alten Extravasaten Krystalle entstehen, die mit den Bilirubinkrystallen in ihren Reaktionen übereinstimmen und höchst wahrscheinlich mit ihnen identisch sind, annehmen, dass in unseren Fällen aus zu Grunde gegangenen roten Blutzellen der Gallenfarbstoff gebildet sei. Dass diese Umwandlung auch im lebenden Blut vorkommt, dafür giebt es nur einzelne Beobachtungen von Recklinghausen, und bei diesen lagen jedenfalls ganz abnorme Bedingungen vor; für die Fälle, die für uns in Frage kommen, speziell für die von Stauung in den Venen, ist noch kein Beweis für direkte Entstehung des Bilirubins aus Hämoglobin erbracht worden.

Etwas Sicheres lässt sich bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse über den Ursprung des Bilirubin kaum sagen. Wahrscheinlich ist ja, dass es aus der Leber stammt, doch fehlt noch der strikte Beweis.

In der letzten Zeit hat sich das Gebiet des hepatogenen Ikterus immer mehr erweitert. Während man früher blos diejenigen Formen als Resorptionsikterus auffasste, die mit mehr oder minder ausgesprochener Entfärbung der Fäces einhergehen, und ihnen alle anderen als hämatogenen oder paradoxen (Bamberger) Ikterus gegenüber stellte, machte Frerichs den Anfang, auch Fälle dieser letzteren Art als durch Gallenresorption bedingt aufzustellen, indem er lehrte, dass nicht nur durch Verstärkung des Drucks im Gallensystem, sondern auch durch Verminderung des Drucks in den Blutgefässen die Galle ins Blut übertreten könne.

Ein grosses Kontingent zum hämatogenen Ikterus lieferten eine Reihe von Giften; die Erklärung lag hier sehr nahe: die Gifte sollten die roten Blutkörperchen zerstören, aus dem freigewordenen Hämoglobin sollte dann Gallenfarbstoff entstehen. Aber für die meisten dieser Gifte ist nachgewiesen worden, dass der Gallen-

[28]) Virchows Archiv 1.

farbstoff erst in der Leber entsteht. Am eingehendsten und lehrreichsten sind wohl die Untersuchungen von Stadelmann[29]) und Afanassiew[30]) über den Ikterus durch Toluylendiamin. Stadelmann wies durch genaue Messungen nach, dass die Gallenfarbstoffausscheidung bis etwa 4 Stunden nach der Vergiftung bedeuteng gesteigert ist, während die Menge der sezernierten Galle gewöhnlich abnimmt und die Galle selbst zäh und dickflüssig wird. Diese eingedickte Galle kann, so glaubt er, nur schwer fortbewegt werden, und dies giebt Anlass zur Resorption von Gallenbestandteilen. Er erklärt den nach Vergiftung mit Toluylendiamin auftretenden Ikterus als durch Polycholie bedingt und giebt später dieselben Argumente für die Arsenwasserstoffvergiftung. In seiner jüngsten Veröffentlichung[31]) widerruft er aber seine frühere Erklärung und setzt an Stelle der Polycholie die Pleiochromie, worunter er vermehrten Farbstoffgehalt und schleimige Beschaffenheit der Galle versteht. Eigentliche Polycholie, d. i. Vermehrung der Gallenmenge, komme bei seinen Versuchen nicht vor, so lange der Ikterus entstehe, erst später (4—5 Stunden nach der Vergiftung mit Toluylendiamin, 2 Tage nach der mit Arsenwasserstoff) trete reichliche Gallenabsonderung auf, dieselbe enthalte aber fast kein Bilirubin mehr, könne also nicht Ursache der Gelbsucht sein.

Dagegen nimmt er in dieser Abhandlung direkte Wirkung des Giftes auf die Leberzellen zu Hilfe, durch Veränderung in der Beschaffenheit der Galle allein könne der Ikterus nicht erklärt werden. Danach entstände der Ikterus also sekundär gerade so wie bei der Phosphorvergiftung.

Auch Afanassiew sucht die Ursache für die Entstehung des Ikterus durch Toluylendiamin in der Leber; während aber Stadelmann eine Läsion der Leberzellen annimmt, findet er eine Veränderung am Blutgefäss-Bindegewebe. Die Blutgefässe erweitern sich sehr bald nach der Vergiftung, wodurch erst Beschleunigung, dann Stauung des Blutstromes eintritt. Als Folge der letzteren entsteht Ödem und dann auch Rundzelleninfiltration des interlobulären Gewebes; hierdurch werden die in dem-

[29]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XIV, XV, XVI.
[30]) Zeitschr. f. klin. Med. VI.
[31]) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1888.

selben verlaufenden mittleren Gallengänge komprimiert, die Gallenkapillaren innerhalb der Acini zeigen, besonders gegen das Centrum derselben, starke Füllung und Erweiterung — Beobachtungen, die später von Minkowski und Naunyn bestätigt wurden. Dass in diesen kleinen und kleinsten Gallengefässen die Resorption stattfindet, schliesst Afanassiew auch aus dem raschen Auftreten des Ikterus; während dieser bei Unterbindung des Ductus choledochus erst nach 4 Tagen zu bemerken ist, kommt es bei Injektion von Wachsemulsion in die Gallengänge schon nach einem Tag zu deutlicher Gelbsucht; nach Toluylendiaminvergiftung vergingen bei den von ihm angewandten Dosen 2 Tage.

Am sichersten ist die hepatogene Natur des Ikterus erwiesen für die Vergiftung durch Arsenwasserstoff, indem Minkowski und Naunyn zeigten, dass nach Ausschaltung der Leber aus dem Stoffwechsel kein Ikterus mehr zustande kommt.

Am wichtigsten und am ehesten anwendbar auf den Ikterus bei Herzkranken ist unter diesen Ergebnissen die Beobachtung von Afanassiew. Sie zeigt, dass durch Stauung in der Leber sekundär Ikterus zustande kommen kann. Es ist dasselbe Resultat, zu dem Birch-Hirschfeld kam bei der Erklärung der Gelbsucht der Neugeborenen. Auch er findet, dass hier durch Stauung des Blutes in der Leber Ödem des perivaskulären Bindegewebes entsteht und nimmt an, dass dadurch eine Kompression der kleinen Gallengänge mit folgender Resorption der Galle zustande komme.

Wegen Mangel an eigener Erfahrung kann ich nicht sagen, ob und in wie vielen der Fälle von Ikterus bei Herzfehlern Ähnliches beobachtet ist; der reiche Pigmentgehalt der Muskatnussleber wäre vielleicht damit in Zusammenhang zu bringen.

Ebenso ist der leichte Ikterus bei Cirrhose und anderen Leberaffektionen durch teilweise Kompression der Gallengänge erklärlich. Ob dagegen bei der Resorption von Blutextravasaten (einschliesslich Pneumonie und Infarkt) ähnliche Verhältnisse mitspielen, oder ob hier vielleicht doch analog Tarchanoffs Untersuchungen, der nach Hämoglobininjektion gesteigerten Farbstoffgehalt der Galle beobachtete, durch resorbierten Blutfarbstoff Polycholie entsteht, muss vorläufig dahingestellt bleiben.

Wir müssen uns heute damit begnügen, zu wissen, dass in all diesen Fällen wahrer Gallenfarbstoff im Körper vorkommt.

Noch viel schwieriger zu behandeln ist die Frage nach dem Entstehungsort des im Harn auftretenden Hydrobilirubins.

Leube glaubte, als er in seinem Falle im Schweiss Bilirubin, im Harn Urobilin gefunden hatte, dass in der Niere die Umwandlung stattfinde. Hiergegen sprechen die Befunde von Hydrobilirubin in Körperflüssigkeiten. Um die Frage experimentell zu prüfen, stellte Herr Professor Fr. Müller im Laboratorium der hiesigen landwirtschaftlichen Hochschule zwei Versuche an überlebenden Hundenieren an. Die Tiere wurden durch Verbluten getötet, in die Art. und Vena renalis eine Kanüle eingebunden und die Niere mit dem sie umgebenden Fettgewebe rasch herausgeschnitten, über ein Wasserbad gebracht und mit einem dicken Fleischlappen bedeckt. Durch die Kraft einer Wasserpumpe wurde das defibrinierte Blut des Tieres, dem im ersten Fall 0,1005, im zweiten Fall 0,286 g Bilirubin zugesetzt war, unter einem Druck von 100—120 mm Hg, aus einem grossen konstant auf 40° C. erwärmten Glaskolben in die Arterie geleitet, aus der Vene lief es dunkelblaurot, bald in dünnem Strahl, bald in Tropfen ab. Durch Schütteln mit Luft wurde es wieder arteriell gemacht und von neuem zum Durchströmen verwendet. Die ganze Menge des Blutes wurde so etwa 15mal durch die Niere durchgeleitet, während dessen sonderte diese im ersten Versuch etwa 15 ccm Harn ab, im zweiten Fall kamen nur wenige Tropfen. Die Dauer der Durchströmung betrug das erstemal 4, das zweitemal 4½ Stunden. Dabei bewies die venöse Beschaffenheit des abfliessenden Blutes, dass die Niere bis zuletzt noch funktionierte.

Es wurde danach zunächst der Harn auf Hydrobilirubin untersucht, was freilich blos im ersten Fall möglich war; es liess sich keine Spur Hydrobilirubin darin auffinden; leider musste wegen der geringen Menge die Untersuchung auf Gallenfarbstoff unterbleiben.

Um mit Sicherheit ausschliessen zu können, dass in der Niere eine Reduktion stattgefunden habe, wurde die ganze Blutmenge enteiweisst und das Filtrat nach

dem Einengen untersucht, und zum Schluss wurde auch die Niere in Stücke zerschnitten und ausgekocht, das Dekokt nach derselben Weise behandelt. Sämtliche Untersuchungen ergaben ein negatives Resultat. Doch darf dem kein zu grosser Wert beigelegt werden, erstens weil wir, wie oben gezeigt, nicht sicher sind, dass uns im Blut nicht Spuren von Hydrobilirubin entgehen, und dann, weil die Substanz im Hundeharn, wenn auch, wie in neuester Zeit von Nencki und Sieber nachgewiesen, nicht ganz fehlt, so doch selten und nur in geringer Menge vorkommt. Aus 1 Liter Hundeharn gelang es mir nicht, Hydrobilirubin zu gewinnen; das saure Alkoholextrakt hatte zwar die diesem Körper zukommende Farbe, zeigte auch spektroskopisch Verdunkelung im Grünblau, dieselbe war aber nach rechts nicht scharf abgegrenzt; versetzte man die Flüssigkeit mit Chlorzink und Ammoniak, so änderte sich weder die Farbe, noch das spektroskopische Verhalten.

Nach den angeführten Thatsachen, besonders wegen des Vorkommens des Urobilins in den Körperflüssigkeiten, muss die Reduktion des Bilirubins in den Nieren, wenn auch nicht als unmöglich, doch als sehr unwahrscheinlich angesehen werden.

Nicht so sicher kann die Entstehung des Hydrobilirubin innerhalb der Körpergewebe oder im Blut ausgeschlossen werden.

Wenn das letztere der Fall ist, so wird man den Farbstoff am sichersten in den Extravasaten und deren Abkömmlingen finden können. Es wurde zu dem Ende bluthaltiges Sputum von Pneumonie und Lungeninfarkt untersucht; in beiden Fällen konnte kein Hydrobilirubin nachgewiesen werden, dagegen fand sich im letzteren Methämoglobin, also ein Oxydationsprodukt des Blutrots.

Ferner ergab die Verarbeitung von allerdings kleinen Stücken pneumonisch infiltrierter Lungen negatives Resultat. Um so auffallender war, dass in einem hühnereigrossen frischen hämorrhagischen Infarkt Hydrobilirubin in ziemlich reichlicher Menge gefunden wurde; es liess sich im selben Fall auch im Blut viel Hydrobilirubin nachweisen, so dass die Möglichkeit bleibt, der Farbstoff sei mit dem Blut ausgetreten; doch war er im Infarkt so reichlich vorhanden, dass seine Entstehung an Ort und Stelle doch nicht unbedingt abgewiesen

werden kann. Noch merkwürdiger war der Fall durch das schon erwähnte Auftreten von Methämoglobin im Sputum.

Da mir kein weiteres Untersuchungsmaterial für die Frage der Entstehung unseres Farbstoffs im extravasierten Blut zur Verfügung stand, muss ich dieselbe vorläufig unentschieden lassen. Die Thatsache, dass von le Nobel ein urobilinähnlicher Körper (Urobilinoïdin) aus Blutfarbstoff dargestellt wurde, spricht vielleicht dafür, dass auch Urobilin selbst daraus entstehen kann.

Hydrobilirubin könnte ferner in der Leber neben Bilirubin entstehen. Schon Jaffe giebt an, dass es ein Bestandteil der normalen menschlichen Galle ist; dass es auch in frischer Galle vorkommt und nicht etwa erst durch postmortale Fäulnisprozesse entstanden ist, beweist sein Vorkommen in erbrochener Galle. Die Frage war, ob es in der Leber gebildet, ob es in der Galle durch Reduktion aus Bilirubin entstanden, oder ob es in der Galle ebenso wie in der Niere nur ausgeschieden wird. Kunkel glaubte, falls es neben Gallenfarbstoff in der Leber gebildet werde, würde es wahrscheinlich in grösserer Menge entstehen, wenn man der Leber weniger Sauerstoff zuführe. Er unterband deshalb sowohl den Ductus choledochus als die Arteria hepatica, konnte aber danach im Urin nur gewöhnlichen Gallenfarbstoff finden. Grosse Beweiskraft dürfte dem Experiment allerdings kaum zuzugestehen sein.

Von grösserer Bedeutung ist eine Beobachtung von Herrn Professor Müller. Er konnte in der Galle eines Falles von Lebercarcinom, das den Ductus choledochus vollständig komprimierte, kein Hydrobilirubin finden; dasselbe hatte in dem Fall auch im Harn gefehlt. Da nun kein Grund einzusehen ist, weshalb die Leber hier aufgehört haben sollte, Hydrobilirubin zu produzieren oder weshalb hier in der Galle die sonst normale Reduktion ausgeblieben sein sollte, so wird es sehr wahrscheinlich, dass das Hydrobilirubin der Galle ebenso wie das des Harns einfaches Ausscheidungsprodukt des Körpers ist.

Endlich haben wir noch die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass sämtliches im Körper vorhandene Hydrobilirubin aus dem Darmkanal resorbiert sei. Dass eine für den Körper bedeutungslose Substanz aus dem

Darm aufgenommen und im Harn wieder ausgeschieden werden kann, dafür haben wir ein Beispiel am Indikan; denn sämtliche Indigo bildende Substanz des normalen Harns stammt, wie Fr. Müller[32]) gezeigt hat, aus dem Darm. Sollte es sich mit dem Hydrobilirubin nicht ebenso verhalten? Das wäre die einfachste Erklärung für das gänzliche Verschwinden der Substanz aus dem Harn bei totalem Verschluss des Gallenganges, also bei Abwesenheit des Hydrobilirubin im Darm. Es würde ferner gut damit übereinstimmen das Fehlen desselben im Harn von Neugeborenen, da es auch im Mekonium nicht vorkommt, was schon Zreiffel, Hoppe-Seyler[33]) und Fr. Müller[34]) gezeigt haben, und was ich aufs Neue bei sehr genauer Untersuchung bestätigt fand.

Die von le Nobel aufgeworfenen Zweifel an der Identität des Hydrobilirubin im Kot und des Urobilins im Harn, sind, glaube ich, unbegründet. Er führt als Beweis an das Auftreten zweier Streifen im Rot und Gelb nach Zusatz von Chlorzink und Ammoniak zum weingeistigen Auszug der Fäces und die viel stärkere Fluorescenz der aus Koth gewonnenen Hydrobilirubinlösung gegenüber der aus Harn dargestellten Urobilinlösung. Was den ersten Punkt betrifft, so wirft ja doch le Nobel selbst dem von Maly hergestellten Hydrobilirubin eben wegen des Auftretens jener beiden Streifen Verunreinigung mit Bilirubin vor. Man kann sich auch leicht überzeugen, dass die besagten Streifen verschwinden, wenn man die wässrige Lösung des Hydrobilirubin mit Baryt behandelt. Wegen einer Verunreinigung durch einen andern Körper darf man aber doch nicht aus dem Hydrobilirubin der Fäces einen neuen Farbstoff machen wollen. Auch le Nobels zweiter Grund ist wenig stichhaltig. Die Verschiedenheit der Fluorescenz in den unreinen Alkoholauszügen kann durch alle möglichen fördernden oder hemmenden Beimischungen bedingt sein; vergleicht man die Fluorescenz der durch Reinigen mit Baryt, Aussalzen und Lösen des Niederschlages in Alkohol aus Harn und Kot hergestellten Lösungen, so wird man kaum einen wesentlichen Niederschlag finden können. Bestärkt wird die Ansicht, dass es sich um den-

[32]) Mitteilungen aus der Würzburger med. Klinik.
[33]) Phys. Chemie I. S. 340.
[34]) Zeitschr. f. Biologie.

selben Körper handle, noch dadurch, dass sowohl im Harn wie im Kot das Reduktionsprodukt desselben, das Chromogen, oder wie jetzt zu sagen beliebt wird, die Leukoverbindung des Farbstoffes, vorkommt; für den Harn ist dies schon lange durch Jaffe bekannt, für den Kot ist es meines Wissens zuerst mit Sicherheit von Fr. Müller[35]) nachgewiesen worden. Hiernach liesse sich auch das Auftreten des Urobilinogens im Harn leicht erklären; man brauchte nicht weitere hypothetische Reduktionsvorgänge im Körper zu Hilfe zu nehmen, wenn es gleichfalls aus dem Darmkanal resorbiert wäre.

Die Identität der beiden Farbstoffe ist nach diesen Angaben wenn auch nicht absolut sicher, so doch in hohem Grade wahrscheinlich.

Dagegen wäre es wohl möglich dass der Farbstoff im Kot in irgend einer anderen Modifikation auftritt. Wenn man frischen oder getrockneten Kot mit Chloroform, Alkohol oder Amylalkohol auszieht, erhält man eine goldgelbe an den Rändern rötlich schimmernde Flüssigkeit. Setzt man zum Chloroformauszug Salpetersäure, so verwandelt sich, erst an der Berührungsstelle, dann allmählich nach abwärts fortschreitend, die gelbe Farbe in die braunrote oder rosenrote, wie sie die sauren Hydrobilirubinlösungen zeigen. Die im ersten Moment nur an der Berührungsstelle auftretende Braunfärbung erinnert sehr an die Hämaphäinreaktion, die Bildung eines braunen Rings an Stelle der Gmelinschen Farbenskala im Harn. Sollte sie hier vielleicht durch ähnliche Ursachen, etwa durch Oxydation des Chromogens zustande kommen? in reinen, wässrigen Hydrobilirubinlösungen bleibt sie ja aus.

Um näheres über die Beziehungen beider Körper zu erfahren, müsste man das Verhältnis derselben unter verschiedenen Umständen untersuchen. Leider ist es bis jetzt nicht geglückt, eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung des Hydrobilirubin der Fäces aufzufinden. Am einfachsten wäre es, den Kot mit angesäuertem Alkohol auszuziehen, und zwar am besten den getrockneten Kot, da man dann den relativen Gehalt an Farbstoff bekäme; dass beim Trocknen nichts verloren geht, wurde durch folgende Versuche bewiesen: Ein dunkelbrauner Kot wurde mit Wasser zu einem möglichst gleichmässigen Brei angerührt, davon 5 g direkt mit saurem Alkohol in der Reibschale verrieben, der Rückstand noch mit Alkohol ausgekocht, bis dieser keinen

[35]) Untersuchungen über Ikterus: Verhdlgn. des med. Congr. zu Wiesbaden 1888.

Farbstoff mehr aufnahm, die Extrakte vereinigt, auf 1000 ccm verdünnt und spektralanalytisch gemessen; es ergab sich $\alpha = 0{,}52227$. 10 g des Kotbreis wurden auf dem Wasserbad, dann im Wärmeschrank getrocknet; das Gewicht betrug 1,6 g; hiervon wurden 0,2 entsprechend $^1/_4$ der direkt verarbeiteten Menge, auf dieselbe Weise mit Alkohol extrahiert und das Filtrat auf 250 ccm, also $^1/_4$ des obigen, verdünnt. Es wurde gemessen $\alpha = 0{,}48122$, also eine Differenz um 7,9%. In einem andern Versuch wurden 3 g direkt mit 300 Alkohol extrahiert, es ergab sich $\alpha = 0{,}607$; 50 g wurden eingedampft und ergaben 3,5 g Trockensubstanz; hiervon 0,2 mit Alkohol extrahiert, das Filtrat auf 300 verdünnt und gemessen ergab $\alpha = 0{,}595$, während 0,638 berechnet war, also Differenz um 0,04 oder 6,7%.

Es zeigte sich aber bald, dass das einfache Alkoholextrakt zur Hydrobilirubinbestimmung nicht zu brauchen war. Denn der Weingeist nimmt eine ganze Reihe von Farbstoffen auf, die mit der Nahrung eingenommen werden; störender ist noch, dass er auch Bilirubin löst, und von diesem finden sich Spuren in jedem Stuhl, im diarrhoischen überwiegt es bisweilen. Es wird vom sauren Alkohol rasch zu Biliverdin oxydiert und da dieser Körper nach Vierordt für die grünblaue Region des Spektrums ein fast doppelt so starkes Absorptionsverhältnis hat als Hydrobilirubin, so ist klar, dass auch geringe Mengen zu bedeutenden Fehlern Anlass geben müssen. Seine Anwesenheit kann man leicht erkennen, wenn man das saure Alkoholextrakt mit Chlorzink und Ammoniak versetzt und vor den Spektralapparat bringt; es treten nach kurzer Zeit die beiden Streifen des Bilicyanins vor und hinter D auf.

Auch für die Bearbeitung des Kotes ist es also nötig, Bilirubin und Hydrobilirubin zu trennen. Nach den beim Harn angestellten Versuchen ist hierzu unter den verschiedenen in Frage kommenden Reagentien nur der Baryt als geeignet gefunden worden. Man kann auch eine bilirubinfreie Lösung des Farbstoffs erhalten, wenn man den frischen oder getrockneten Kot mit Wasser zerreibt, mit Barytlösung fällt und den überschüssigen Baryt durch Na_2SO_4-Lösung entfernt. Um sicher keine anderen Farbstoffe beigemengt zu erhalten, kann man aus dieser Lösung durch Sättigen mit Ammoniumsulfat

das Hydrobilirubin niederschlagen und in saurem Alkohol lösen.

Nach dieser Methode wurden 0,4 g eines getrockneten Kots verarbeitet und für 50 ccm Alkoholauszug gefunden $\alpha = 0{,}787$. Dieselbe Menge direkt mit saurem Alkohol extrahiert, lieferte, auf 50 ccm Extrakt berechnet $\alpha = 1{,}171$. Die Differenz von 0,38 könnte wohl auf Rechnung der durch den Baryt entfernten Verunreinigungen zu schieben sein. Doch ist es hier viel schwerer, als bei der Harnuntersuchung, die Barytniederschläge vollständig auszuwaschen; der durch Na_2SO_4 bewirkte Niederschlag bleibt fast immer leicht rosa gefärbt, so dass schliesslich nichts übrig bleibt, als entweder auf die darin enthaltenen Farbstoffreste zu verzichten oder ihn gleichfalls mit saurem Alkohol auszuziehen; beides bringt natürlich gewisse Fehlerquellen mit sich.

Um zu sehen, ob Patienten, die viel Hydrobilirubin im Harn ausscheiden, auch mehr in den Fäces haben, wurde der Kot einer Patientin verarbeitet, bei der für den Harn $\alpha = 4{,}85$, also sehr reichliche Menge gefunden war. Es ergab sich für 50 ccm Alkoholextrakt aus 0,4 trockenem Kot $\alpha = 0{,}889$. Dann wurde der Kot einer Patientin untersucht, die sehr urobilinarmen Harn entleerte ($\alpha = 0{,}057$). Die Kotanalyse ergab für 50 Extrakt aus 0,4 Trockensubstanz $\alpha = 0{,}787$, also kein grosser Unterschied. In einem andern Falle fand sich im Harn $\alpha = 1{,}803$, im Kot (dieselben Mengen) $\alpha = 0{,}972$. Es besteht hiernach kein direktes Verhältnis zwischen den Konzentrationsgraden des Hydrobilirubin im Harn und im Kot. Vielleicht vermögen genauere Untersuchungen, bei denen regelmässig die gesamte Tagesmenge von Harn und Kot verarbeitet würde, nähere Auskunft zu bringen.

Nach alledem lässt sich, wie ich glaube, über den Ursprung des Hydrobilirubin nichts Bestimmtes sagen. Mit grosser Wahrscheinlichkeit müssen wir mehrere Bildungsstätten für dasselbe annehmen. Ein Teil, vielleicht das im normalen Harn sich findende, wird wohl aus dem Darmkanal resorbiert sein, dafür spricht besonders das Verhalten des Neugeborenen, bei dem ich schon am 3. Tag mit Sicherheit Hydrobilirubin im Harn nachweisen konnte. Die starke Vermehrung im Harn bei Leberaffektionen drängt dagegen zu der Annahme,

dass auch in der Leber der Stoff gebildet werden kann. Endlich kann auch die direkte Entstehung in Blutextravasaten nicht absolut geleugnet werden.

Die Arbeit wurde unter Leitung des Herrn Professor Dr. Friedrich Müller angefertigt. Für seine stetige fördernde Hilfe und für die Überlassung der von ihm ausgeführten umfangreichen Vorarbeiten spreche ich ihm meinen wärmsten Dank aus.

Thesen.

I.

Die Natur des akuten Gelenkrheumatismus als Infektionskrankheit ist noch nicht erwiesen.

II.

Bei Tympania uteri ist, wenn der Kopf noch nicht im Beckenausgang steht, die Trepanation der Zangenextraktion vorzuziehen.

III.

Das typhöse Larynxgeschwür ist nicht als spezifisches aufzufassen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Dietrich Gerhardt, Sohn des Universitäts-Professor Dr. Carl Gerhardt in Berlin, wurde geboren am 16. Februar 1866 zu Jena, besuchte die Lateinschule und das Gymnasium zu Würzburg, von dem er am 8. August 1884 mit dem Zeugnis der Reife entlassen wurde. Im Winter 1884/85 genügte er seiner Militärpflicht beim k. b. 2. Feld-Artillerie-Regiment zu Würzburg, studierte danach 1 Semester in Heidelberg und zwei in Würzburg; hier unterzog er sich im Juli 1886 der ärztlichen Vorprüfung und setzte danach seine Studien in Berlin fort, wo er am 1. März 1889 das Examen rigorosum bestand.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen und Kurse folgender Herren:

In Würzburg: Fick, E. Fischer, Kölliker, Kohlrausch, Sachs, Semper, Stöhr.

In Heidelberg: Bunsen, Gegenbaur, K. Fischer, Quincke, Pfitzer, Ruge.

In Berlin: Bardeleben, v. Bergmann, Fasbender, Gerhardt, Gurlt, Henoch, Hirsch, Horstmann, Koch, Kossel, Küster, Landgraf, Liebreich, Martius, F. Müller, Olshausen, Schweigger, Virchow, Westphal, Winter.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser hiermit seinen besten Dank aus.